

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kanker merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia. Berdasarkan penelitian *International Agency for Research on cancer* (IARC) pada tahun 2012, penderita kanker di seluruh dunia mencapai 32,6 juta orang dengan kasus kanker baru sebanyak 14,1 juta dan kematian terkait kanker sebanyak 8,2 juta (Torre *et al.*, 2015). Saat ini kanker menempati urutan pertama penyebab kematian terbanyak di negara maju (American Cancer Society, 2015). Sedangkan di negara berkembang termasuk Indonesia, kanker menempati urutan kedua penyebab kematian terbanyak setelah penyakit kardiovaskuler (American Cancer Society, 2015; UNDP, 2014). Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013, prevalensi kanker nasional pada penduduk semua umur di Indonesia mencapai 1,4% atau diperkirakan sekitar 347.792 orang (Kemenkes, 2013). Pada tahun 2014, angka mortalitas kematian akibat kanker di Indonesia diperkirakan mencapai 195.300 kematian, dengan angka mortalitas kanker pria 103.100 dan angka mortalitas wanita 92.200 (WHO, 2014).

Perubahan metabolisme energi dari respirasi aerob menjadi respirasi anaerob merupakan salah satu ciri khas sel kanker (Hanahan dan Weinberg, 2011). Tidak seperti sel normal yang memanfaatkan siklus Krebs sebagai penghasil energi utama, sel kanker lebih memanfaatkan glikolisis untuk menghasilkan ATP walaupun kadar oksigen adekuat (*Warburg Effect*)

(Warburg, 1956). Efek Warburg ini memberikan keuntungan sel kanker yang dapat tumbuh secara signifikan dalam keadaan hipoksia (Granchi *et al.*, 2013)

Laktat dehidrogenase (LDH) adalah enzim yang mengkatalis interkonversi piruvat dan laktat dengan Nikotinamida Adenina Dinukleotida (NAD) sebagai kofaktor. Enzim ini memegang peran penting pada respirasi anaerob karena dapat mendaur ulang NAD^+ untuk proses glikolisis lebih lanjut (Fiume *et al.*, 2014). LDH memiliki dua isoform utama, yaitu LDHA dan LDHB. Keduanya terdapat di sel mamalia, dengan bentuk A mengkatalis transformasi piruvat menjadi laktat dan bentuk B dengan fungsi berkebalikan (Granchi *et al.*, 2013).

Laktat Dehidrogenase A (LDHA) memegang peranan penting pada pertumbuhan sel kanker. Sel kanker mengalami peningkatan ekspresi dan aktifitas LDHA sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan metabolisme glikolisis (Hanahan dan Weinberg, 2011). Peningkatan glikolisis ini mempermudah biosintesis makromolekul dan organela sel serta menurunkan ketergantungan sel terhadap oksigen (Miao *et al.*, 2013; Augoff *et al.*, 2014). Peningkatan glikolisis yang disebabkan peningkatan LDHA ini memungkinkan pengalihan hasil zat-zat intermediat glikolisis menjadi berbagai bahan dasar biosintesis, termasuk nukleosida dan asam amino (Vander *et al.*, 2009). Upregulasi LDHA juga berkorelasi dengan kanker hipoksik yang sangat invasif dan resisten terhadap kemo- maupun radioterapi (Augoff *et al.*, 2014). Karena pentingnya LDHA pada pertumbuhan sel kanker, LDHA dapat dijadikan sebagai target molekular untuk menghambat glikolisis

fermentatif dan dengan demikian pula proliferasi sel kanker. Le *et al* (2010), melaporkan inhibisi LDHA dengan suatu molekul kecil seperti FX11 dan FK866 dapat memberikan efek antiproliferatif.

Hampir semua obat antikanker yang telah digunakan secara klinis memiliki toksisitas yang tinggi terhadap sel-sel tubuh normal. Beberapa efek samping obat antikanker yang paling umum diantaranya supresi sumsum tulang, supresi sistem imun, toksisitas gastrointestinal, toksisitas ginjal dan kandung kemih, neuropati dan toksisitas sistem integumen. Beberapa obat antikanker juga bersifat teratogenik dan karsinogenik (DeVita *et al.*, 2008). *Inhibitor* LDHA dapat dijadikan obat antikanker yang lebih baik daripada obat antikanker yang sudah ada. Defisiensi LDHA secara keseluruhan tidak bersifat lethal dan tidak menimbulkan gejala yang mengancam jiwa, menunjukkan bahwa *inhibitor* selektif LDHA akan memberikan efek yang minimal (Gray *et al.*, 2013; Kanno *et al.*, 1988).

Saat ini beberapa senyawa yang memiliki efek inhibisi LDHA sudah mulai dikembangkan, diantaranya *Gossypol* dan derivatnya, *Oxamate* dan derivatnya, *Galloflavin*, Dihidropirimidin, golongan *N-Hidroksindole*, golongan Quinolon dan golongan *Azole* (Granchi *et al.*, 2013). Senyawa-senyawa tersebut dapat menginhibisi LDHA dan proliferasi sel kanker tetapi memiliki beberapa kekurangan seperti bersifat terlalu polar, berat molekul terlalu besar, tidak dapat menembus membran sel, dan terlalu mudah berinteraksi dengan komponen selular. *Oxamate* merupakan salah satu *inhibitor* LDHA yang cukup poten dengan angka *Inhibitory Constant* (K_i)-

LDHA = 136 μ M dan angka *Half Maximal Inhibitory Concentration* (IC_{50})-LDHA = 57,2 μ M (Thornburg *et al.*, 2008). Struktur tiga dimensi *oxamate* berikatan dengan LDHA beserta lokasi ikatannya juga telah teridentifikasi (Read *et al.*, 2001). *Oxamate* terbukti dapat menghambat pertumbuhan kanker baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, menginduksi apoptosis sel kanker, memperkecil ukuran tumor dan memiliki toleransi yang cukup baik (Li *et al.*, 2013; Miskimins *et al.*, 2014). Namun, sampai saat ini belum ada senyawa *inhibitor* yang sudah mencapai tahap uji coba klinis (Fiume *et al.*, 2010; Augoff *et al.*, 2014). Pencarian senyawa *inhibitor* LDHA yang lebih baik masih terus dilakukan.

Pencarian senyawa *inhibitor* LDHA dapat memanfaatkan tanaman herbal di Indonesia. Indonesia memiliki lebih dari 3.000 tanaman obat yang memiliki berbagai macam khasiat dan manfaat yang berbeda-beda. Yanuar, dkk melalui penelitiannya menemukan sepuluh senyawa aktif tanaman herbal Indonesia yang diduga dapat menghambat HIV-1 protease (Yanuar *et al.*, 2014). Saat ini 6.776 senyawa aktif dari berbagai spesies tanaman obat di Indonesia telah terdata didalam *Database* Herbal Indonesia (HerbalDB) (Yanuar *et al.*, 2014). Senyawa-senyawa aktif ini dapat dimanfaatkan sebagai *inhibitor* LDHA.

Salah satu cara untuk menemukan obat baru adalah menggunakan metode *molecular docking*. Metode ini dapat memprediksikan adanya ikatan nonkovalen antara makromolekul (reseptor) dan mikromolekul (ligan) sehingga didapatkan energi ikatan beserta prediksi konformasi ikatan yang

terbentuk (Yanuar *et al.*, 2012; Morris dan Lim-Wilby, 2008). *Molecular docking* dapat digunakan untuk melakukan skrining virtual terhadap database senyawa aktif, mengetahui kuat ikatnya, dan kemudian dapat memunculkan hipotesis struktural bagaimana suatu ligan menghambat target (Morris dan Lim-Wilby, 2008). Pencarian *inhibitor* LDHA dari senyawa aktif herbal di Indonesia menggunakan *molecular docking* tentunya akan lebih menghemat biaya dan waktu jika dibandingkan dengan langsung melakukan penelitian *in vitro* ataupun *in vivo* di laboratorium (Yanuar *et al.*, 2011).

B. Perumusan Masalah

Apakah ada senyawa aktif yang dapat diidentifikasi sebagai *inhibitor* enzim LDHA pada *database* Herbal Indonesia sebagai kandidat antikanker yang dicari menggunakan metode *molecular docking*?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah melakukan identifikasi *inhibitor* enzim LDHA pada *database* Herbal Indonesia sebagai kandidat antikanker yang dicari menggunakan metode *molecular docking*.

D. Manfaat Penelitian

Beberapa manfaat dari penelitian ini diantaranya, yaitu:

1. Mengetahui struktur senyawa aktif dari tanaman herbal Indonesia yang dapat menjadi *inhibitor* enzim LDHA pada kanker beserta interaksinya.
2. Menjadi acuan pada penelitian penemuan obat antikanker baru berikutnya.